

51

Int. Cl. 2:

C 07 J 41/00

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/57

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 27 368 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 27 368

21

Aktenzeichen:

P 27 27 368.3

22

Anmeldetag:

14. 6. 77

43

Offenlegungstag:

4. 1. 79

50

Unionspriorität:

52 53 51

54

Bezeichnung:

Kortikoide, Verfahren zu deren Herstellung und pharmakologische Präparate auf deren Basis

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

72

Erfinder:

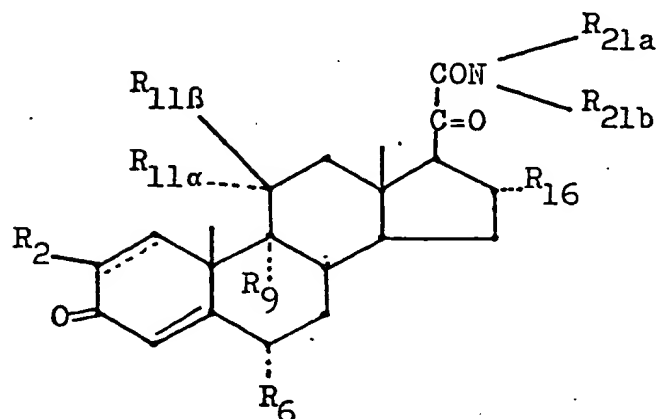
Laurent, Henry, Dr.; Wiechert, Rudolf, Prof.; Töpert, Michael, Dr.;
Kapp, Joachim-Friedrich, Dr.; 1000 Berlin

DE 27 27 368 A 1

2727368

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Kortikoide der allgemeinen Formel I



(I),

worin

die Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung

R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom,

R₆ ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom und

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, worin

R₉ ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom und

R_{11α} und R_{11β} gemeinsam eine Oxogruppe oder R_{11α} ein Wasserstoffatom und R_{11β} eine Hydroxygruppe oder falls R₉ ein Chloratom ist auch ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellen und worin

R_{21a} und R_{21b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch Sauerstoff

unterbrochenen 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Kohlenwasserstoffrest darstellen.

- 2 -

809881/0160

2727368

2. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid.
3. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid.
4. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-ethylamid.
5. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid.
6. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylamid.
7. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-hexylamid.
8. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-cyclohexylamid.
9. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-piperidid.
10. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid.
11. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid.
12. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-benzylamid.

009881/0100

2727368

13. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-2-butylamid.
14. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid.
15. 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylamid.
16. 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid.
17. 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid.
18. 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid.
19. 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid.
20. 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid.
21. 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid.
22. 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid.

809881/0160

2727368

- 1-21- 23. 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid.
- 1-21- 24. 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid.
25. 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid.
26. 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid.
- re- 27. 2-Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylamid.
- re- 28. 9 α -Chlor-6 α -,11 β -difluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-cyclohexylamid.
- na- 29. 9 α ,11 β -Dichlor-6 α -fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid.
- nadien- 30. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid.
- na- 31. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-hexylamid.
- na- 32. 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid.
33. 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid.
34. 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid.
35. 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säureamid.

- 5 -

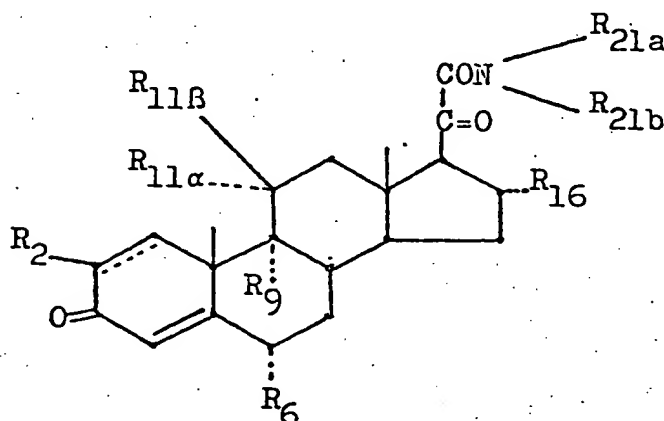
009881/0100

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

2727368

36. Pharmazeutische Präparate enthaltend ein oder mehrere Korti-
koide gemäß Anspruch 1 bis 36 als Wirkstoff.
37. Methode zur Behandlung von Entzündungen, dadurch gekennzeichnet
daß man den Patienten ein pharmazeutisches Präparat gemäß An-
spruch 37 verabfolgt.
38. Verfahren zur Herstellung von der allgemeinen Formel I



(I),

worin

die Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung

R_2 ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom,

R_6 ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom und

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, worin

R_9 ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom und

$R_{11\alpha}$ und $R_{11\beta}$ gemeinsam eine Oxogruppe oder $R_{11\alpha}$ ein Wasserstoffatom und $R_{11\beta}$ eine Hydroxygruppe oder falls R_9 ein Chloratom ist

auch ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellen und worin

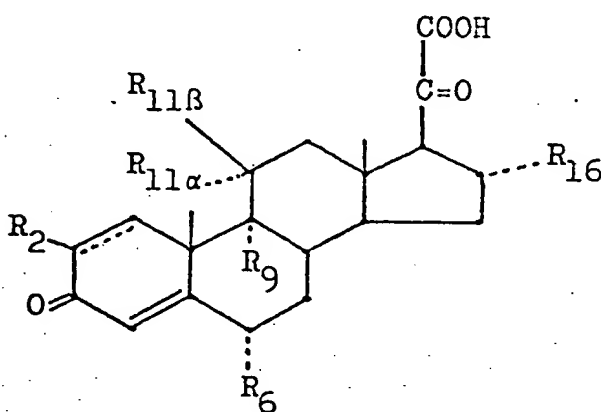
809881/0180

- 6 -

2727368

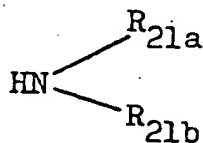
R_{21a} und R_{21b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Kohlenwasserstoff^{rest} darstellen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II



(II),

worin R_2 , R_6 , R_9 , $R_{11\alpha}$, $R_{11\beta}$ und R_{16} die obengenannte Bedeutung besitzen, oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Säure mit einer Amin der allgemeinen Formel III



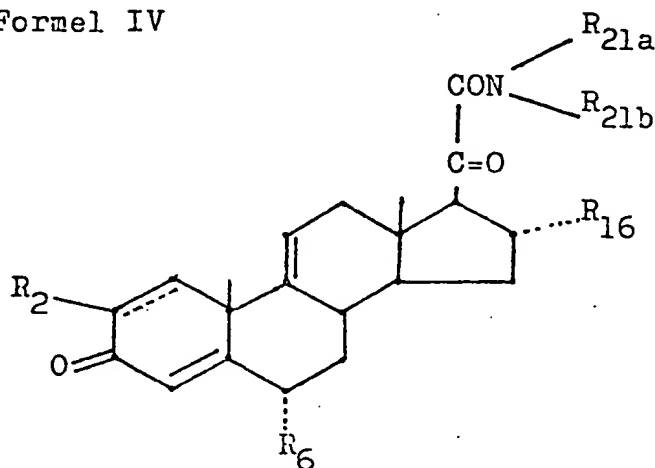
(III),

worin R_{21a} und R_{21b} die obengenannte Bedeutung besitzen, kondensiert, oder

009881/0100

2727368

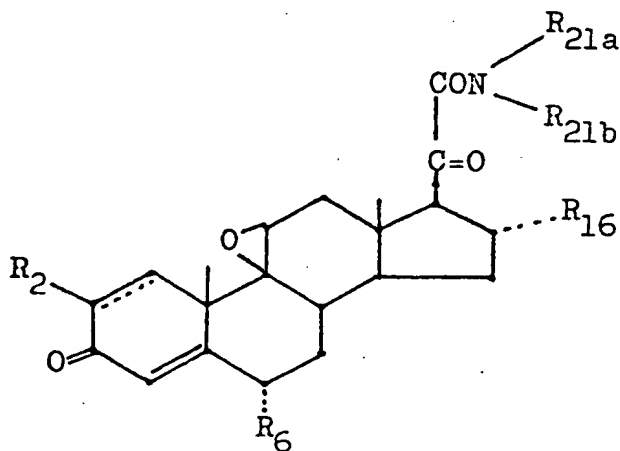
b) zur Herstellung von Kortikoiden mit R_9 in der Bedeutung eines Chloratoms an die 9(11)-Doppelbindung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin R_2 , R_6 , R_{16} , R_{21a} und R_{21b} die obengenannte Bedeutung besitzen, unterchlorige Säure, Fluorchlorid oder Chlor anlagert.

c) Zur Herstellung von Kortikoiden mit $R_{11\beta}$ in der Bedeutung einer Hydroxygruppe und R_9 in der Bedeutung eines Fluoratoms oder eines Chloratoms den 9,11-Epoxydring einer Verbindung der allgemeinen Formel V



mit Fluorwasserstoff oder Chlorwasserstoff öffnet.

809881/0160

- 8 -

AG
atz

ines
llge-

n-

ig

oms

ig der

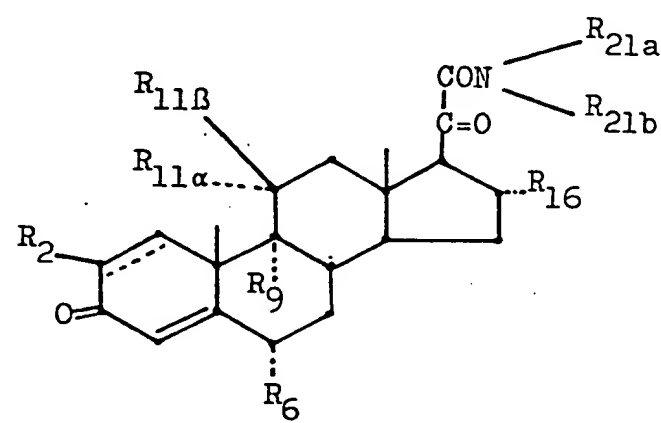
NACHGEREICHT

2727368

Kortikoide, Verfahren zu deren Herstellung und
pharmakologische Präparate auf deren Basis

Die Erfindung betrifft neue Kortikoide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, die diese Kortikoide als Wirkstoff enthalten.

Die neuen Kortikoide sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel I



(I),

worin
die Bindung eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung
 R_2 ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom,
 R_6 ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom und
 R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, worin
 R_9 ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder ein Chloratom und
 $R_{11\alpha}$ und $R_{11\beta}$ gemeinsam eine Oxogruppe oder $R_{11\alpha}$ ein Wasserstoff-
atom und $R_{11\beta}$ eine Hydroxygruppe oder falls R_9 ein Chloratom ist
auch ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellen und worin

009881/0160

2727368

R_{21a} und R_{21b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch Sauerstoff oder Stickstoff unterbrochenen 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Kohlenwasserstoffrest darstellen.

Als Kohlenwasserstoffrest R_{21a} und/oder R_{21b} kommen beispielsweise Alkylreste oder Cycloalkylreste in Betracht. Geeignete Reste sind zum Beispiel: Der Methylrest, der Äthylrest, der Propylrest, der Isopropylrest, der Butylrest, der sek.-Butylrest, der Pentylrest, der Cyclopentylrest, der Hexylrest oder der Cyclohexylrest. Ein geeigneter Kohlenwasserstoffrest ist ferner der Benzylrest.

Ferner können die Reste R_{21a} und R_{21b} auch gemeinsam eine gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochene Alkylengruppe bedeuten, wie zum Beispiel die Tetramethylengruppe, die Penta-methylengruppe, die 3-Oxopentamethylengruppe oder die 3-Aza-pentamethylengruppe.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Kortikoide ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel II

- 10 -

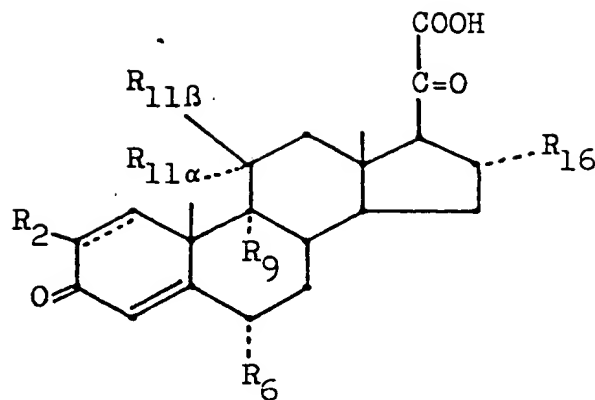
009881/0100

Vorstand: Dr. Herbert Asmus · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstentscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/3008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

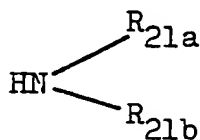
Stand
Heinz
Witzer
der C
deiser

2727368



(II),

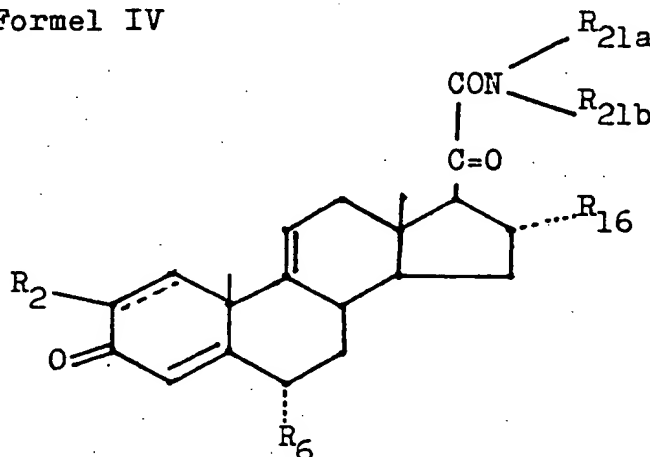
worin \dots , R_2 , R_6 , R_9 , $R_{11\alpha}$, $R_{11\beta}$ und R_{16} die obengenannte Bedeutung besitzen, oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Säure mit einem Amin der allgemeinen Formel III



(III),

worin R_{21a} und R_{21b} die obengenannte Bedeutung besitzen, kondensiert, oder

b) zur Herstellung von Kortikoiden mit R_9 in der Bedeutung eines Chloratoms an die 9(11)-Doppelbindung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



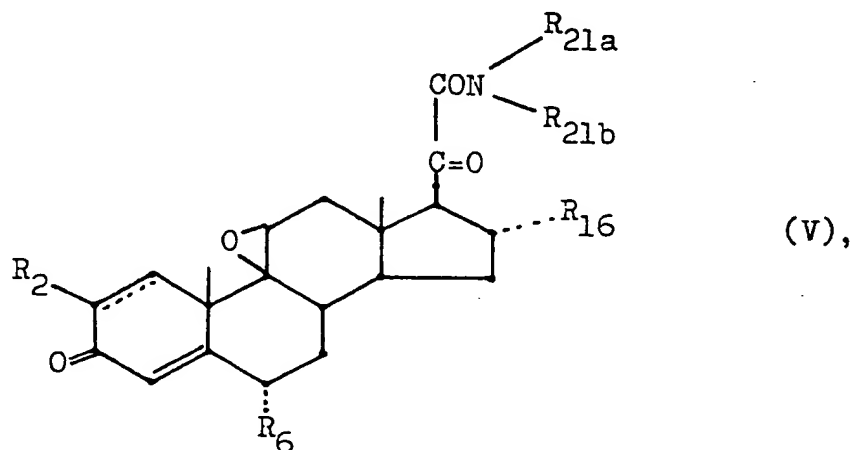
(IV),

worin R_2 , R_6 , R_{16} , R_{21a} und R_{21b} die obengenannte Bedeutung

2727368

besitzen, unterchlorige Säure, Fluor und Chlor oder Chlor anlagert.

- c) Zur Herstellung von Kortikoiden mit $R_{11\beta}$ in der Bedeutung einer Hydroxygruppe und R_9 in der Bedeutung eines Fluoratoms oder eines Chloratoms den 9,11-Epoxydriing einer Verbindung der allgemeinen Formel V



mit Fluorwasserstoff oder Chlorwasserstoff öffnet.

Das erfindungsgemäße Verfahren gemäß Verfahrensvariante a wird unter Bedingungen durchgeführt, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

So kann man beispielsweise die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Katalysatoren, wie man sie bei der Amidherstellung üblicherweise verwendet (Dicyclohexylcarbodiimid, N,N-Carbonyldiimidazol, N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin etc.) mit den Aminen der Formel III umsetzen.

Ferner ist es möglich, die Carbonsäuren, beispielsweise mittels Thionylchlorid, in die Säurechloride zu überführen und diese mit den Aminen umzusetzen.

809881/0100

2727368

Günstigere Ausbeuten erzielt man meist, wenn man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II - beispielsweise durch Umsetzen mit einem Chlorameisensäurealkylester - in ihre gemischten Anhydride überführt und auf diese die Amine einwirken läßt.

Ferner kann man Ester der Carbonsäuren der Formel II (so zum Beispiel Alkylester mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe) mit den Aminen der allgemeinen Formel III kondensieren.

Die Umsetzung kann in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise: Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd oder Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther.

Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur von -60°C bis $+100^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren gemäß Verfahrenvariante b und c erfolgt ebenfalls unter Bedingungen, die dem Fachmann wohl bekannt sind (siehe beispielsweise die US-Patentschrift 37 18 671).

Die neuen Kortikoide der allgemeinen Formel I besitzen eine gute antiphlogistische Wirksamkeit und zeichnen sich durch eine günstige Dissoziation zwischen erwünschter entzündungshemmender Wirksamkeit und unerwünschter systemischen Kortikoidnebenwirkungen aus.

- 13 -

009881/0100

Vorstand: Dr. Herbert Asmus · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanneke · Karl Otto Mittelstädt · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 293 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

54 FH IV 35718

2727368

Die neuen Kortikoide sind in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln gut geeignet zur Behandlung zum Beispiel von

- a) lokal: Kontaktdermatitis, Ekzemen der verschiedensten Art, Neurodermitis, Erythrodermie, Verbrennungen 1. Grades, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes curaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus;
- b) oral: Akute und chronische Polyarthrititis, Neurodermitis, Asthma bronchiale, Heufieber u.a.

Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Kortikoide auch zur Behandlung allergischer Erkrankungen der Atemwege, wie zum Beispiel der Rhinitis oder des Bronchialasthmas.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen, Trägersubstanzen und Geschmackskorrigentien in die gewünschte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Salben, Inhalationsmitteln usw. überführt.

809881/0160

2727368

Für die orale Anwendung eignen sich insbesondere Tabletten, Dragees und Kapseln, welche beispielsweise 0,1 - 50 mg Kortikoid und 50 mg - 2 g eines pharmakologisch unwirksamen Trägers, wie zum Beispiel Laktose, Amylose, Talkum, Gelatine, Magnesiumstearat und ähnliches, sowie die üblichen Zusätze enthalten. Für die topische Anwendung eignen sich Puder, Salben, Aerosole und ähnliche Zubereitungen, die vorzugsweise 0,01 bis 2% des Kortikoids enthalten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung.

809881/0160

2727368

Beispiel 1

In eine Lösung von 1.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 25 ml Dimethylformamid wird 30 Stunden ein langsamer Strom von Ammoniak eingeleitet. Die Lösung wird anschließend in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 33-45% Aceton-Hexan wird das Produkt eluiert und aus Aceton-Benzin (Siedebereich: 60-80°C) umkristallisiert. Ausbeute: 327 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid. Schmelzpunkt: 219°C. $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 18400$ (Methanol).

Beispiel 2

2.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden in 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst. Es wird eine Stunde lang ein langsamer Strom von Methylamin eingeleitet und wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet und chromatographiert. Das Reaktionsprodukt wird mit 45-60% Aceton-Hexan eluiert und aus Diethylether-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 888 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid. Schmelzpunkt: 209°C. $[\alpha]_D = +144^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 19000$ (Methanol).

Beispiel 3

Die Lösung von 1.5 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in einem Gemisch aus 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 10 ml Ethylamin wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet und chromatographiert. Mit 25-32% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin (Siedebereich 60-80°C), 890 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-ethylamid. Schmelzpunkt: 273°C $[\alpha]_D = +136^\circ$ (Chloroform).

809881/0160

2727368

UV: $\epsilon_{242} = 18200$ (Methanol).

Beispiel 4

Eine Lösung von 5.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 10 ml Butylamin läßt man zwei Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird die Lösung in essigsäurehaltiges Wasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert und in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an 250 g Kieselgel chromatographiert. Mit 18-22% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin (Siedebereich 60-80°C), 4.11 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid. Schmelzpunkt: 225°C. $[\alpha]_D = +143^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 19800$ (Methanol).

Beispiel 5

Eine Lösung von 1.5 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 10 ml Dimethylformamid und 5 ml Pentylamin wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet und chromatographiert. Mit 24-30% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Diethylether-Benzin (Siedebereich 60-80°C), 940 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylamid. Schmelzpunkt: 170°C. $[\alpha]_D = +140^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 19600$ (Methanol).

Beispiel 6

2.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden in einem Gemisch aus 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 10 ml Hexylamin 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, isoliert und chromatographiert.

009881/Q180

2727368

Mit 20-25% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin (Siedebereich 60-80°C) 1.57 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-hexylamid. Schmelzpunkt: 189°C. $[\alpha]_D = +133^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 19600$ (Methanol).

Beispiel 7

2.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden in einem Gemisch aus 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Cyclohexylamin zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wird, wie im Beispiel 1 beschrieben isoliert und chromatographiert. Mit 25-31% Aceton-Hexan erhält, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin (Siedebereich 60-80°C). 1.31 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-cyclohexylamid. Schmelzpunkt: 257°C. $[\alpha]_D = +142^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{243} = 19500$ (Methanol).

Beispiel 8

Eine Lösung von 1.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 25 ml Piperidin wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, isoliert und chromatographiert. Mit 20-27% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Diethylether-Diisopropylether, 598 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-piperidid. Schmelzpunkt: 184°C. $[\alpha]_D = +117^\circ$ (Chloroform). $\epsilon_{242} = 18700$ (Methanol).

Beispiel 9

Eine Lösung von 800 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 20 ml Morpholin wird 40 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Morpholin wird anschließend im Vakuum bei 60°C abdestilliert und der Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 30-36% Aceton-

809881/0180

- 18 -

2727368

Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 618 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid. Schmelzpunkt: 106°C. $[\alpha]_D = +111^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 16500$ (Methanol).

Beispiel 10

Eine Lösung von 1.17 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 30 ml Tetrahydrofuran wird auf -60°C gekühlt und mit 1 ml Triäthylamin versetzt. Zu dieser Lösung läßt man langsam eine Lösung von 0.43 ml Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Tetrahydrofuran tropfen. Nach 30 Minuten versetzt man mit 1 ml Diethylamin und läßt die Temperatur langsam auf 20°C ansteigen. Nach einer Stunde wird mit Wasser versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit 35-41% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan, 290 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid. Schmelzpunkt: 130°C. $[\alpha]_D = +120^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 18200$ (Methanol).

Beispiel 11

1.17 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure werden, wie im Beispiel 10 beschrieben, jedoch mit 1 ml Benzylamin anstelle von Diethylamin zur Reaktion gebracht. Es wird analog aufgearbeitet und an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit 37-43% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Diethyläther, 800 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-benzylamid. Schmelzpunkt 188°C. $[\alpha]_D = +142^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 20100$ (Methanol).

000001/0100

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Gerhart Stellwag · Dr. Herbert Asmis

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen 100081

Stahlschulze SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Stichkonto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin, Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

2727368Beispiel 12

1.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure werden, wie im Beispiel 10 beschrieben, jedoch mit 2-Butylamin anstelle von Diethylamin, zur Reaktion gebracht. Es wird entsprechend aufgearbeitet und an 100g Kieselgel chromatographiert. Mit 17-19% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan, 388 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-2-butylamid. Schmelzpunkt 233°C. $[\alpha]_D = +142^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 19100$ (Methanol).

Beispiel 13

In eine Lösung von 2.5 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 25 ml Dimethylformamid wird eine Stunde Dimethylamin eingeleitet. Man läßt die Reaktionsmischung 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gießt dann in Eiswasser und extrahiert mit Dichlormethan. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit 24-35% Aceton-Dichlormethan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 105 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid. Schmelzpunkt: 236°C. $[\alpha]_D = +161^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 18300$ (Methanol).

Beispiel 14

In eine Lösung von 1.45 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 50 ml Tetrahydrofuran wird nach Zugabe von 2.15 g N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin 30 Minuten bei Raumtemperatur Dimethylamin eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und das Lösungsmittel an-

809881/0180

2727368

schließlich im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 200 g Kieselgel chromatographiert. Mit 58-69% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 1.04 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid. Schmelzpunkt: 238°C. $[\alpha]_D = +161^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{241} = 18000$ (Methanol).

Beispiel 15

Die Lösung von 1.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-4-pregnen-21-säure-butylester in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird mit 10 ml Ethylamin versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, isoliert und chromatographiert. Mit 42-57% Essigester-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Ether-Diisopropylether, 436 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-4-pregnen-21-säure-ethylamid. Schmelzpunkt: 168°C. $[\alpha]_D = +178^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{237} = 18400$ (Methanol).

Beispiel 16

Eine Lösung von 3.0 g 6 α -Fluor-16 α -methyl-3.11.20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 15 ml Butylamin wird eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und, wie im Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Aceton-Benzol (Siedebereich 60-80°C) umkristallisiert. Ausbeute: 2.86 g 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid. Schmelzpunkt: 185°C. $[\alpha]_D = +198^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 19100$ (Methanol).

809881/0180

Beispiel 17

In die Lösung von 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 10 ml Hexamethylphosphorsäure-triamid werden bei -15° 2 ml Thionylchlorid eingetropft. Man erwärmt langsam auf Raumtemperatur, leitet 30 Minuten Dimethylamin ein und gießt nach 2 Stunden in Eiswasser. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 21-23% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 350 mg 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid. Schmelzpunkt: 175°C. $[\alpha]_D = +182^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 17600$ (Methanol).

Beispiel 18

2.0 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester löst man in 30 ml Dimethylformamid und leitet bei Raumtemperatur 20 Stunden Ammoniak ein. Das Reaktionsprodukt wird mit Eiswasser gefällt, abfiltriert, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 1.53 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid. Schmelzpunkt: >300°C. $[\alpha]_D = +213^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{237} = 19000$ (Methanol).

Beispiel 19

In eine Lösung von 5.0 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 60 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird 30 Minuten Methylamin eingeleitet. Anschließend läßt man die Lösung eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und gießt in Eiswasser. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 3.51 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid. Schmelzpunkt: 234°C. $[\alpha]_D = +131^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 19500$ (Methanol).

808881/0180

- 22 -

2727368

Beispiel 20

Eine Lösung von 300 mg 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 3 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird auf -15°C gekühlt. Man setzt 0.54 ml Thionylchlorid hinzu, leitet 15 Minuten Dimethylamin ein und läßt anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: 50% Hexan-Essigester) und aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 164 mg 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid. Schmelzpunkt 269°C. $[\alpha]_D = +108^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 15200$ (Methanol).

Beispiel 21

Eine Lösung von 600 mg 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 6 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird auf -15°C gekühlt und mit 1.1 ml Thionylchlorid sowie 1 ml Diethylamin versetzt. Die Lösung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eiswasser eingegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mittels präparativer Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: 50% Hexan-Essigester). Das Produkt wird aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 298 mg 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid. Schmelzpunkt: 158°C. $[\alpha]_D = +109^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 18700$ (Methanol).

Beispiel 22

1.30 g 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden analog Beispiel 18 in 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-amid überführt. Ausbeute: 920 mg, umkristallisiert aus Aceton-Diisopropylether. Schmelzpunkt: 238°C. $[\alpha]_D = +223^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{237} = 18300$ (Methanol).

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelstentscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 911119 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 550311
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 11-362, Bankleitzahl 100 202 00

Beispiel 23

In eine Lösung von 2.0 g 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnatrien-21-säure-butylester in 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid leitet man 2 Stunden Methylamin ein und fällt das Reaktionsprodukt mit Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet und an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit 53-67% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 920 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid. Schmelzpunkt: 230°C. $[\alpha]_D = +203^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{238} = 18400$ (Methanol).

Beispiel 24

Eine Lösung von 1.0 g 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 6 ml Morpholin wird 3 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Morpholin wird anschließend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 26-35% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Diisopropylether, 867 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid. Schmelzpunkt: 216°C. $[\alpha]_D = +132^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 18100$ (Methanol).

Beispiel 25

a) Eine Lösung von 500 mg 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 5 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird auf -15°C gekühlt und mit 0.9 ml Thionylchlorid versetzt. Man erwärmt langsam auf Raumtemperatur und rührt nach 6 Stunden in Eiswasser ein. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet und an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 27-34% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Diethylether, 315 mg 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-dimethylamid.

2727368

Schmelzpunkt: 136°C . $[\alpha]_{\text{D}} = +49^{\circ}$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 18500$ (Methanol).

b) Die Lösung von 150 mg 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-dimethylamid in 5.5 ml Dioxan wird mit 1.4 ml Wasser, 550 mg N-Chlorsuccinimid sowie 0.55 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether erhält man 109 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-dimethylamid. Schmelzpunkt: 228°C . $[\alpha]_{\text{D}} = +169^{\circ}$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 18100$ (Methanol).

Beispiel 26

a) Eine auf -15°C gekühlte Lösung von 3.0 g 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure in 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird mit 5.4 ml Thionylchlorid und 6.9 ml Diethylamin versetzt. Anschließend läßt man das Reaktionsgemisch 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen und füllt mit Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an 200 g Kieselgel chromatographiert. Mit 22-26% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan, 1.50 g 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-diethylamid. Schmelzpunkt: 144°C . $[\alpha]_{\text{D}} = +59^{\circ}$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 18400$ (Methanol).

b) 200 mg 6 α -Fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-diethylamid werden in 7.4 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wird mit 1.85 ml Wasser, 750 mg N-Chlorsuccinimid sowie 0.75 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt, 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und in Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 155 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-diethylamid. Schmelzpunkt: 198°C . $[\alpha]_{\text{D}} = +165^{\circ}$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{238} = 17900$ (Methanol).

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstentscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10 - 25 -
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-262, Bankleitzahl 100 202 00

2727368

Beispiel 27

Eine Lösung von 1.0 g 2-Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 10 ml Pentylamin wird 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend, wie im Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 20-27% Essigester-Hexan erhält man, nach dem Fällern mit Aceton-Diethylether, 131 mg 2-Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylamid. $[\alpha]_D = +65^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{249} = 16800$ (Methanol).

Beispiel 28

Eine Lösung von 600 mg 9 α -Chlor-6 α ,11 β -difluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 10 ml Cyclohexylamin wird 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend, wie im Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wird an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit 41-82% Essigester-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Essigester-Diisopropyläther, 425 mg 9 α -Chlor-6 α ,11 β -difluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-cyclohexylamid. Schmelzpunkt: 185 $^\circ$ C. $[\alpha]_D = +139^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{237} = 19200$ (Methanol).

Beispiel 29

Eine Lösung von 600 mg 9 α ,11 β -Dichlor-6 α -fluor-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 5 ml Butylamin wird 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man arbeitet auf und chromatographiert, wie im Beispiel 1 beschrieben. Mit 15-21% Aceton-Hexan wird das Reaktionsprodukt eluiert und aus Diethylether-Benzin (Siedebereich 40-60 $^\circ$ C) umkristallisiert. Ausbeute: 544 mg 9 α ,11 β -Dichlor-6 α -fluor-16 α -Methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid. Schmelzpunkt: 186 $^\circ$ C. $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{237} = 18700$ (Methanol).

2727368

Beispiel 30

In eine Lösung von 1.5 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 25 ml Dimethylformamid wird 6 Stunden ein langsamer Strom von Ammoniak eingeleitet. Man läßt dann 36 Stunden bei Raumtemperatur stehen und rührt anschließend in Eiswasser ein. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Aceton-Diisopropylether umkristallisiert. Ausbeute: 913 mg 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-säure-amid Schmelzpunkt: 266°C. $[\alpha]_D = +235^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{238} = 17900$ (Methanol).

Beispiel 31

Eine Lösung von 1.0 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester in 20 ml Hexylamin läßt man 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Reaktionsprodukt wird isoliert und chromatographiert, wie im Beispiel 1 beschrieben. Mit 18-22% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Diisopropylether, 682 mg 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-hxylamid. Schmelzpunkt: 123°C. $[\alpha]_D = +131^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{240} = 18600$ (Methanol).

Beispiel 32

Eine Lösung von 2.0 g 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in 10 ml Butylamin wird 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Rohprodukt wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, isoliert und chromatographiert. Mit 24-29% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Diethylether-Diisopropylether, 853 mg 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylamid. Schmelzpunkt: 150°C. $[\alpha]_D = +185^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{243} = 18100$ (Methanol).

- 27 -

809881/0189

Vorstand: Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann - Dr. Heinz Hannse
Karl He Mittelstencheid - Dr. Gerhard Raspe - Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Amla
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

2727368

Beispiel 33

2.0 g 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester versetzt man mit 10 ml Morpholin und erwärmt 4 Stunden auf 60°C. Das Morpholin wird anschließend im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit 23-30% Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin (Siedebereich 60-80°C), 1.02 g 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-morpholid. Schmelzpunkt: 194°C $[\alpha]_D = +146^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{243} = 17700$ (Methanol).

Beispiel 34

5.0 g 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden analog Beispiel 2 in 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylamid überführt. Ausbeute: 3.30 g, umkristallisiert aus Aceton. Schmelzpunkt: 147°C. $[\alpha]_D = +255^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{243} = 17500$ (Methanol).

Beispiel 35

5.0 g 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden analog Beispiel 1 in 11 β -Hydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säureamid überführt. Ausbeute: 1.47 g, umkristallisiert aus Aceton-Diisopropylether. Schmelzpunkt: 194°C. $[\alpha]_D = +263^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{241} = 16600$ (Methanol).